

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN AUF DAS
RECHTSVENTRIKULÄRE REMODELLING NACH
MYOKARDINFARKT**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Eglseer

2015

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**EINFLUSS SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN AUF DAS
RECHTSVENTRIKULÄRE REMODELLING NACH
MYOKARDINFARKT**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Eglseer

2015

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas-Christian Wetter
Tag der mündlichen Prüfung:	13.07.2015

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit.....	4
1.1 Einleitung.....	4
1.2. Methoden.....	6
1.2.1 Studiendesign.....	6
1.2.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie.....	6
1.3. Ergebnisse.....	10
1.3.1 Rechter Vorhof.....	10
1.3.2 Linker Vorhof.....	11
1.3.3 Rechter Ventrikel.....	11
1.3.4 Lineare Regression.....	13
1.4. Diskussion.....	14
1.5 Literaturverzeichnis.....	18
2. Wissenschaftliche Originalarbeit: „Sleep-disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction“.....	23
3. Danksagung.....	36

1. Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit:

**„Sleep-disordered breathing and enlargement of the right heart after
myocardial infarction“**

[EINFLUSS SCHLAFBEZOGENER ATMUNGSSTÖRUNGEN AUF DAS RECHTSVENTRIKULÄRE REMODELLING NACH MYOKARDINFARKT]

1.1 Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind ein weitverbreitetes Phänomen, dessen vollständige Ursachen und Auswirkungen mehr denn je Gegenstand intensiver Forschung sind. Mittlerweile herrscht weitgehender Konsens darüber, dass SBAS als bedeutender Risikofaktor für die unterschiedlichsten kardiovaskulären Erkrankungen wie zum Beispiel der koronaren Herzerkrankung gewertet werden. Dementsprechend überrascht es auch nicht, dass bei 43-66% der Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt (AMI) eine SBAS nachgewiesen werden kann [1-4].

Als Ergebnis der bisherigen Forschung konnte u.a. festgestellt werden, dass SBAS mit weniger gerettetem Myokard und einer schlechteren Erholung der linksventrikulären Funktion nach dem AMI assoziiert sind [1, 5]. Obwohl bereits Hinweise darauf vorliegen, dass die strukturelle und funktionelle Integrität des rechten Herzens ebenso von essenzieller Bedeutung für die Prognose von Patienten nach einem AMI ist [6, 7], ist der genaue Einfluss von SBAS auf das rechte Herz nach einem AMI noch weniger gut erforscht als für das linke Herz.

Dementsprechend lag die Entscheidung nahe, die Folgen der Schlafapnoe auf das rechte Herz genauer zu untersuchen. Um ein möglichst genaues Bild der

Veränderungen am rechten Herz zu gewinnen, stützt sich die vorliegende Arbeit auf die Magnetresonanztomographie (MRT). Durch das MRT, welches als Goldstandard der Untersuchungsmethoden des rechten Herzens gilt [8, 9], ist eine Messgenauigkeit erreichbar, welche derzeit von keiner anderen klinisch verfügbaren Modalität übertroffen wird [10-12].

Dementsprechend besteht die Zielsetzung der vorliegenden Studie darin, den Einfluss der Schlafapnoe auf die Struktur und Funktion des rechten Herzens in der Frühphase nach einem Myokardinfarkt, unter Zuhilfenahme des MRT, zu untersuchen. Damit erhoffen wir uns Hinweise auf die pathophysiologische Beeinflussung des Herzens durch SBAS nach einem AMI zu erhalten.

1.2 Methoden

1.2.1 Studiendesign

Die vorliegende Beobachtungsstudie [4, 5, 13], deren Beobachtungseinheit Patienten mit einem erstmaligen akuten Myokardinfarkt (AMI) waren, wurde am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Alle Patienten waren jünger als 80 Jahre alt und wurden innerhalb von maximal 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt.

Nach Einschluss in die Studie wurde bei allen Patienten jeweils 3-5 Tage sowie 12 Wochen nach dem AMI eine Magnetresonanztomographie (MRT) – Untersuchung des Herzens durchgeführt. Ebenso wurde bei den Teilnehmern der Studie 3-5 Tage nach der Herzkatheteruntersuchung eine Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt. Anhand des dabei u.a. ermittelten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurden die Patienten in eine „SBAS-Gruppe“ ($AHI \geq 15$) und eine „keine-SBAS-Gruppe“ ($AHI < 15$) stratifiziert. Ein $AHI \geq 15$ wurde als mindestens mittelgradige Ausprägung der Schlafapnoe interpretiert [14].

1.2.2 Auswertung der Magnetresonanztomographie

Anhand von Kurzachsen-Aufnahmen des Herzens wurde die Ejektionsfraktion des rechten Ventrikels (RVEF) ermittelt. Zur Bestimmung der für die Errechnung der RVEF benötigten Volumina wurde in jeder Kurzachsenaufnahme manuell die endokardiale Grenze des darin dargestellten Bereichs des rechten Ventrikels (RV) bestimmt. Diese Bestimmung erfolgte für jeden Kurzachsenschnitt von der Höhe der Atrioventrikularklappen bis zum Apex des RV. Die Messungen erfolgten jeweils am Ende der Diastole sowie der Systole des RV. Eine graphische Veranschaulichung der Ermittlung der RVEF findet sich in Abbildung 1.

Vier-Kammer-Aufnahmen des Herzens wurden zur Bestimmung der rechtsventrikulären „tricuspid anular plane systolic excursion“ (TAPSE) sowie der Fläche der rechten und linken Vorhöfe verwendet. Zur Errechnung der TAPSE wurde jeweils end-diastolisch und end-systolisch der Ansatzpunkt der freien Wand des RV an der Trikuspidalklappe bestimmt. Im Anschluss wurden diese auf eine gemeinsame Aufnahme übertragen und die Distanz zwischen den beiden Punkten in Zentimetern gemessen. Dieser Parameter gilt als semi-quantitative Annäherung an die Ejektionsfraktion des RV [15]. Zur Bestimmung der Fläche des rechten und linken Vorhofs in der Systole und Diastole der Vorhöfe wurde diejenige Vier-Kammer-Aufnahme des Herzens ausgewählt, auf der die Vorhöfe sowie das Vorhof- und Ventrikelseptum vollständig abgebildet waren. Im Anschluss wurde manuell der genaue endokardiale Verlauf der freien Wand der Vorhöfe, das Vorhofseptum sowie die Mitral- bzw. Trikuspidalklappe bestimmt, um daraus die Fläche des Vorhofs zu berechnen. Der „fractional area change“ (FAC) wurde bestimmt, indem die prozentuale Verkleinerung der Fläche der Vorhöfe während der Kontraktion berechnet wurde.

Abbildung 1: Darstellung der graphischen Bestimmung der RV-Volumina und der RVEF

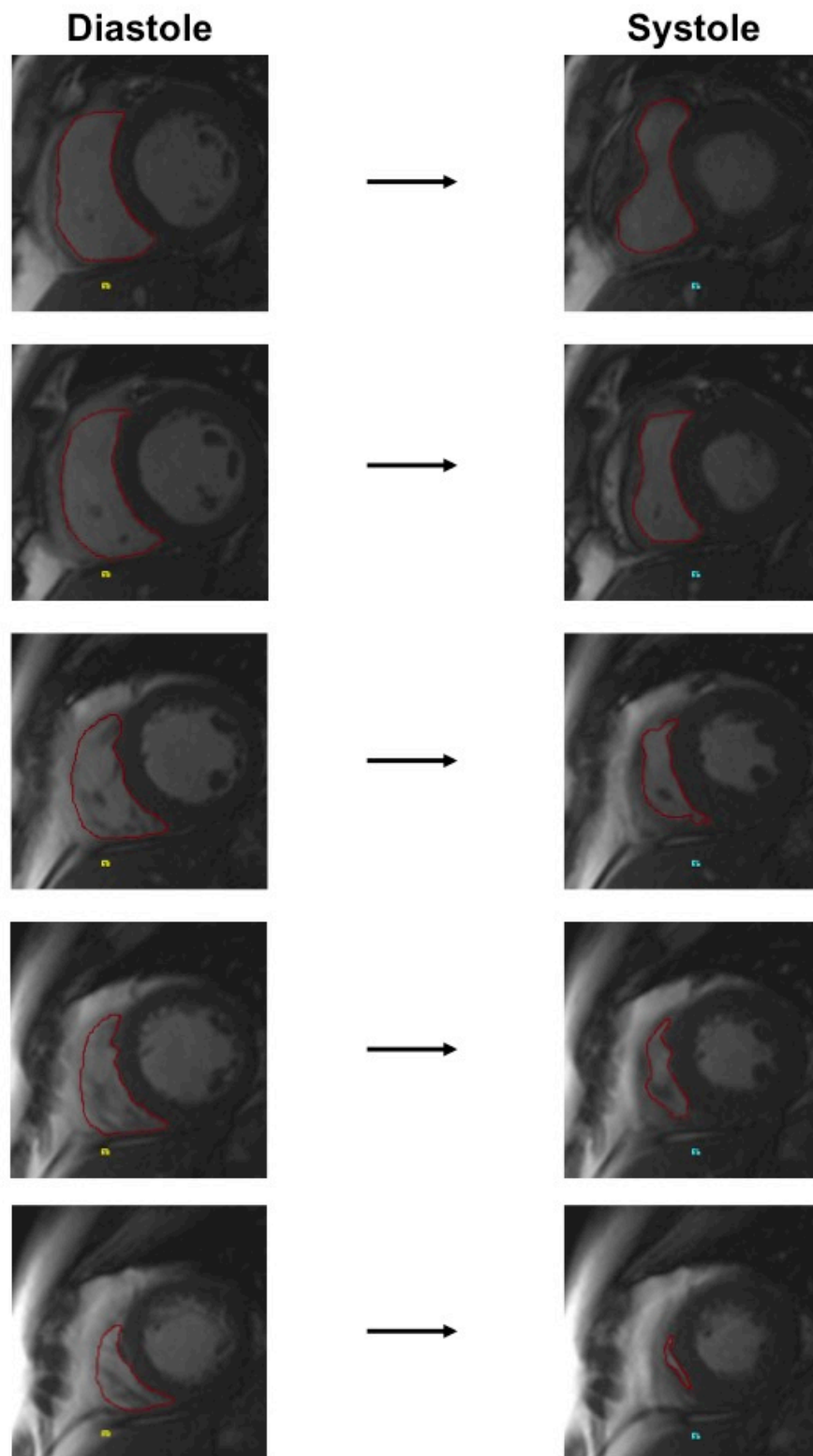


Abbildung 2: Darstellung der Bestimmung der TAPSE

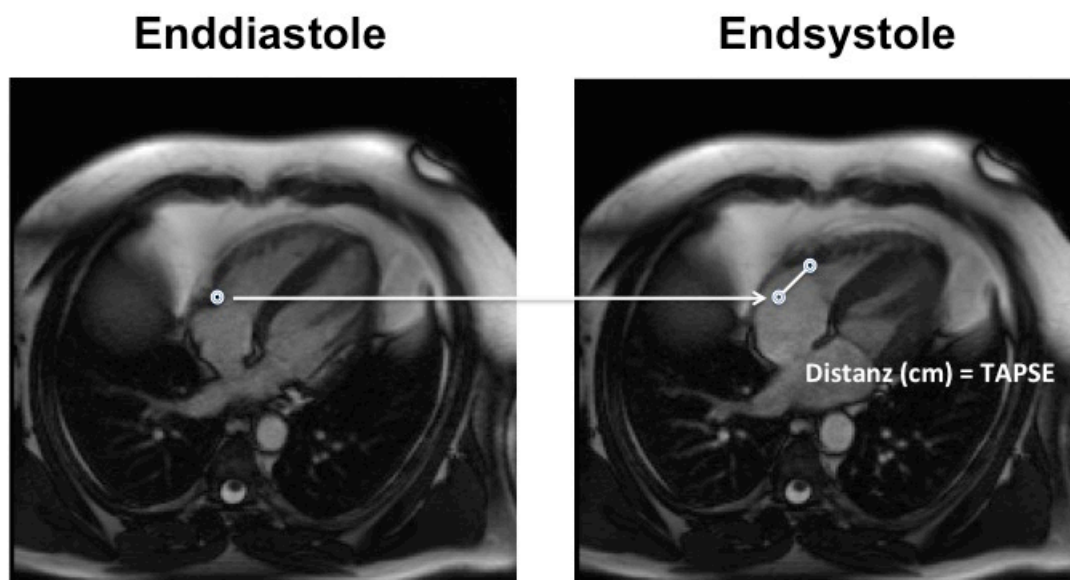
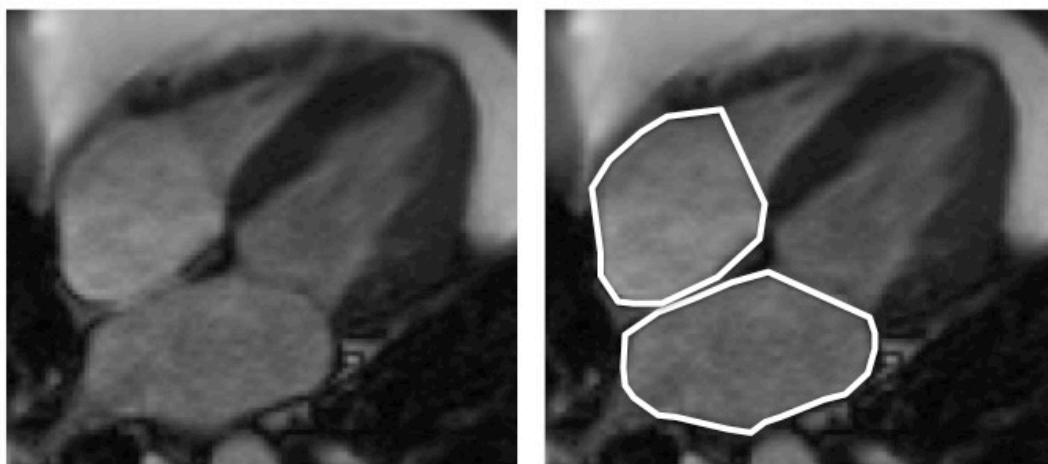


Abbildung 3: Darstellung der Bestimmung der Fläche der Vorhöfe



1.3 Ergebnisse

Von insgesamt 252 Patienten mit einem erstmaligen Myokardinfarkt, die in der Folge einer Herzkatheteruntersuchung zugeführt wurden, erfüllten 74 Patienten die Einschlusskriterien für die Studie. Im Anschluss mussten 20 Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden, u.a. weil die MRT- oder PSG-Untersuchungen nicht durchgeführt werden konnten oder weil die Analyse des RV in den gewonnenen Aufnahmen nicht möglich war. Die 54 Patienten, die in die abschließende Analyse einbezogen werden konnten, wurden anhand ihres Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) in eine „SBAS-Gruppe“ (n=29, AHI \geq 15/h) und eine „keine-SBAS-Gruppe“ (n=25, AHI<15/h) stratifiziert.

Die beiden Patientengruppen zeigten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, der Geschlechtsverteilung sowie bereits vorhandenen kardiovaskulären Risikofaktoren wie z.B. arterieller Hypertension, Diabetes mellitus oder Hypercholesterinämie. Im Vergleich dazu war der BMI in der „SBAS-Gruppe“ im Vergleich zur „keine-SBAS-Gruppe“ signifikant höher ($30\pm 4\text{ kg m}^{-2}$ vs. $27\pm 3\text{ kg m}^{-2}$; $p=0.002$), während der Anteil an Rauchern in der „SBAS-Gruppe“ niedriger ausfiel ($p=0.054$).

1.3.1 Rechter Vorhof

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung war die Fläche des rechten Vorhofs in der Diastole, die rechtsatriale diastolische Fläche (RA-DF) sowie in der Systole, die rechtsatriale systolische Fläche (RA-SF) in beiden Patientengruppen vergleichbar groß ($p=0.877$ bzw. $p=0.437$). Innerhalb von 12 Wochen nahm die RA-DF in der SBAS-Gruppe allerdings signifikant stärker zu als in der keine-SBAS-Gruppe ($2.9\pm 3.7\text{ cm}^2$ vs. $1.0\pm 2.4\text{ cm}^2$; $p=0.038$). Dieser Unterschied verschwand nach Adjustierung für das linksventrikuläre endsystolische Volumen (LVESV) ($p=0.166$).

Die RA-SF nahm ebenfalls in beiden Gruppen zu, dabei zeigten sich aber keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Untersuchungsgruppen ($p=0.175$).

Beim „right atrial fractional area change“ (RA-FAC) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der SBAS-Gruppe und der keine-SBAS-Gruppe, weder zum Ausgangszeitpunkt ($27.4\pm 10.7\%$ vs. 30.7 ± 7.9 ; $p=0.214$), noch nach 12 Wochen ($29.1\pm 8.4\%$ vs. $30.0\pm 6.0\%$; $p=0.657$).

1.3.2 Linker Vorhof

Die Fläche des linken Vorhofs während der Systole (LA-SF) war bei Patienten aus der SBAS-Gruppe im Vergleich zu Patienten aus der keine-SBAS-Gruppe zum Ausgangszeitpunkt signifikant größer ($18.2\pm 5.3\text{cm}^2$ vs. $15.0\pm 3.7\text{cm}^2$; $p=0.017$). Dieses Verhältnis blieb auch nach 12 Wochen bestehen ($17.2\pm 4.8\text{cm}^2$ vs. $14.2\pm 4.2\text{cm}^2$, $p=0.022$). Diese Effekte verschwanden allerdings nach Adjustierung für das LVESV ($p=0.194$ und $p=0.155$).

Während der Diastole war die Fläche des linken Vorhofs (LA-DF) allerdings weder zum Ausgangszeitpunkt ($25.8\pm 5.9\text{cm}^2$ vs. $23.2\pm 5.4\text{cm}^2$; $p=0.107$) noch nach 12 Wochen ($25.7\pm 4.9\text{cm}^2$ vs. $23.1\pm 4.8\text{cm}^2$; $p=0.059$) signifikant unterschiedlich zwischen der SBAS-Gruppe und der keine-SBAS-Gruppe.

Der „left atrial fractional area change“ (LA-FAC) war bei Patienten aus der SBAS-Gruppe im Vergleich zur keine-SBAS-Gruppe sowohl zum Ausgangszeitpunkt ($29.8\pm 9.5\%$ vs. $35.1\pm 7.2\%$; $p=0.030$) als auch nach 12 Wochen ($33.3\pm 10.9\%$ vs. $39.2\pm 9.1\%$; $p=0.043$) signifikant kleiner.

1.3.3 Rechter Ventrikel

Das rechtsventrikuläre enddiastolische Volumen (RVEDV) sowie das rechtsventrikuläre endsystolische Volumen (RVESV) waren zum Ausgangszeitpunkt

in beiden Patientengruppen ähnlich ($p=0.716$ bzw. $p=0.648$). Während sich das RVESV in keiner der beiden Gruppen innerhalb von 12 Wochen signifikant verändert hatte, nahm das RVEDV im selben Zeitraum nur in der SBAS-Gruppe signifikant zu ($14\pm 23\text{ml}$ vs. $0\pm 17\text{ml}$; $p=0.020$). Dieser Effekt blieb auch nach Anpassung für das LVESV bestehen ($p=0.014$). Auch nach Normalisierung auf die Körperoberfläche blieb die Zunahme des RVEDV in der SBAS-Gruppe im Vergleich zur keine-SBAS-Gruppe signifikant größer ($7\pm 11\text{ml m}^{-2}$ vs. $0\pm 9\text{ml m}^{-2}$; $p=0.016$).

Die ermittelten Funktionsparameter des RV, die RVEF sowie die TAPSE, zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen, weder zum Ausgangszeitpunkt ($p=0.466$ bzw. $p=0.234$) noch nach 12 Wochen ($p=0.520$ bzw. $p=0.878$). Innerhalb des zwölfwöchigen Beobachtungszeitraums wiesen die Veränderungen der RVEF und der TAPSE ebenfalls keine signifikanten Unterschiede auf ($p=0.766$ bzw. $p=0.150$).

Um einen eventuellen Einfluss der Infarktlokalisierung auf die erhaltenen Ergebnisse zu studieren, wurde eine Subanalyse durchgeführt, bei der nur Patienten mit gesicherter Rechtsherzbeteiligung des Infarkts berücksichtigt wurden ($n=24$). Diese Subpopulation wurde genauso in eine SBAS-Gruppe ($n=13$) und eine keine-SBAS-Gruppe ($n=11$) unterteilt. Im Einklang mit der Primäranalyse zeigte sich dort ebenfalls zum Ausgangszeitpunkt kein signifikanter Unterschied zwischen der SBAS-Gruppe und der keine-SBAS-Gruppe im Bezug auf das RVEDV ($p=0.379$) sowie das RVESV ($p=0.668$). Bei den Patienten in der SBAS-Gruppe erhöhte sich das RVEDV jedoch ebenso signifikant ($14\pm 20\text{ml}$; $p=0.029$), während es in der keine-SBAS-Gruppe unverändert blieb ($-3\pm 20\text{ml}$; $p=0.640$).

1.3.4 Lineare Regression

In einem nichtadjustierten Modell bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem AHI und dem RVEDV ($p=0.028$) sowie der RA-SF ($p=0.049$). In einem vollständig für das Alter, das Geschlecht, den BMI, den Raucherstatus, das LVESV und die Masse des linken Ventrikels angepassten Modell bestand nur noch eine signifikante Assoziation zwischen dem AHI und dem RVEDV ($p=0.041$).

1.4 Diskussion

Als Hauptergebnisse der vorliegenden Arbeit können angesehen werden: Das RVEDV nahm bei denjenigen Patienten mit SBAS innerhalb von 12 Wochen nach dem AMI stärker zu als bei Patienten ohne SBAS. Ebenso nahm bei Patienten mit SBAS die RA-DF im selben Beobachtungszeitraum nach dem AMI signifikant stärker zu. Im Gegensatz dazu blieben die Funktionsparameter des RV innerhalb des 12-Wochen-Intervalls nach dem AMI in beiden Gruppen unverändert.

Ein negativer Effekt der SBAS auf das RVEDV wurde bereits von *Magalang et al* [16] und *Colish et al* [17] nahegelegt. Diese Interventionsstudien konnten zeigen, dass durch die Therapie einer obstruktiven Schlafapnoe sogar bei Patienten ohne bekannte Herzerkrankungen eine Verkleinerung des Rechtsherzvolumens erreicht werden kann. Der Umfang der Verkleinerung des Rechtsherzvolumens entsprach dabei etwa dem Ausmaß der Vergrößerung des RVEDV in unserer SBAS-Gruppe innerhalb des 12-Wochen-Intervalls nach dem AMI [16, 17].

Dabei stellt sich jedoch die Frage, ob der in dieser Studie erstmalig festgestellte negative Effekt auf das RVEDV bei Patienten mit einem AMI und SBAS tatsächlich in direktem Kausalzusammenhang mit der beobachteten SBAS steht oder ob dieser Effekt nur die Folge eines anderen Einflussfaktors ist, wie z.B. einer schlechteren Linksherzfunktion. Die Zunahme des RVEDV in der SBAS-Gruppe blieb aber auch nach Adjustierung für das LVESV, als Surrogatparameter der linksventrikulären Funktion, im Vergleich zur keine-SBAS-Gruppe signifikant größer. Die Tatsache, dass bereits mehrere frühere Studien zur selben Schlussfolgerung gekommen sind, dass die Dysfunktion des rechten Herzens weitgehend unabhängig von der Linksherzfunktion ist [6, 18, 19], unterstreicht diese These zusätzlich. Da ebenfalls öfters der Verdacht geäußert wurde, dass die Dysfunktion des RV eher von der

genauen Lokalisation sowie des Schweregrades des Myokardinfarktes abhängen würde [6, 20], untersuchten wir, ob bei einer der beiden Patientengruppen ein höherer Anteil an Herzinfarkten mit direkter Beteiligung des RV vorlag. Dabei zeigten sich jedoch keine relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Deshalb führten wir eine Subanalyse durch, die nur Patienten mit im MRT gesicherter Rechtsherzbeteiligung des Infarktareals berücksichtigte. Die Ergebnisse dieser Subanalyse waren jedoch im Wesentlichen vergleichbar mit der Primäranalyse. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne SBAS hinsichtlich der Lokalisation des primären Koronararterienverschlusses. In der Zusammenschau ergibt sich die Schlussfolgerung, dass die in dieser Studie gefundene Vergrößerung des RVEDV unabhängig von der linksventrikulären Funktion, der Beteiligung des RV am Infarktareal sowie der Lokalisation des Koronararterienverschlusses zu sein scheint.

Neben der Vergrößerung der RVEDV zeigte sich bei Patienten mit AMI und SBAS auch eine signifikant größere Zunahme der RA-DF. Dieser Effekt wird in dieser Studie erstmals beschrieben. Die Aussagekraft der Erkenntnis, dass die RVEF, repräsentativ für die Kontraktilität des RV, in beiden Patientengruppen nach dem AMI unverändert bleibt, wird jedoch durch bisherige Studien verstärkt. Zwei Studien zeigten, dass bei Patienten ohne kardiologische Erkrankungen nach mehrmonatiger Therapie mit „Continuous Positive Airway Pressure“ (CPAP) keine signifikanten Veränderungen der RVEF verzeichnet werden konnten [16, 17]. Dies suggeriert, dass eine vorhandene SBAS nach einem AMI ebenfalls keinen wesentlichen Einfluss auf die RVEF haben sollte.

Bei der Untersuchung des linken Vorhofs konnte bei denjenigen Patienten mit Schlafapnoe nach einem AMI eine größere LA-SF nachgewiesen werden als bei den Patienten ohne Schlafapnoe. Ebenso wies die Patientengruppe mit SBAS eine niedrigere LA-FAC vor, welche die Kontraktilität des linken Vorhofs repräsentiert. Zusammen können diese Parameter in Form einer Belastung des linken Vorhofs interpretiert werden. Eine größere Fläche des linken Vorhofs bei Patienten mit einer Schlafapnoe nach einem AMI wurde bereits früher in der Literatur beschrieben, u.a. von *Oliveira et al* und *Kaviraj et al* [21, 22].

Als pathophysiologische Erklärung der gefundenen Erkenntnisse muss einerseits eine erhöhte Nachlast des RV diskutiert werden. Die vorhandene Atmungsstörung führt über unterschiedliche Mechanismen, wie den Euler-Liljestrand-Mechanismus [23-26] sowie eine Verringerung der Stickstoffmonoxidspiegel in der Lunge, zu repetitiven Anstiegen des pulmonalarteriellen Druckes [27]. Selbst ohne kardiale oder pulmonale Vorerkrankungen können leichte Formen der pulmonalen Hypertonie bei bis zu 20% aller Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nachgewiesen werden [28, 29]. Andererseits kann die obstruktive Schlafapnoe ebenso eine Erhöhung der Vor- und Nachlast des RV bewirken, u.a. durch eine Erhöhung des negativen intrathorakalen Drucks während obstruktiver Apnoen. In Folge dessen ergibt sich ein vergrößerter Blutfluss in Richtung des RV mit einer Druckbelastung dieser Herzkammer und eine erhöhte rechtsventrikuläre Wandspannung [30]. Nicht zu vernachlässigen ist aber auch die Tatsache, dass die nach einem AMI häufige Dysfunktion des linken Ventrikels selbst ebenfalls die Ursache einer Dysfunktion des RV sein kann [31]. Durch eine Dysfunktion des linken Ventrikels kann es zu einer Druckerhöhung im linken Vorhof sowie in Folge dessen zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs kommen [6]. Diese pathophysiologischen Vorgänge konnten in dieser

Studie nachvollzogen werden, da die gefundene Vergrößerung des RVEDV bei Patienten mit SBAS ebenso mit einer größeren Fläche des linken Vorhofs vergesellschaftet war.

Zusammenfassend legen die Ergebnisse der vorliegenden Studie nahe, dass die SBAS bei Patienten in der Frühphase nach einem AMI mit einer Vergrößerung des RV vergesellschaftet ist. Diese Veränderungen der rechten Herzkammer treten dabei unabhängig von der linksventrikulären Funktion sowie einer Rechtsherzbeteiligung des Infarktareals auf.

1.5 Literaturverzeichnis

1. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, Suzuki S. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2317-2322.
2. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135(6): 1488-1495.
3. Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, Cowan JO, Wilkins GT, Taylor DR. Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005; 127(1): 66-71.
4. Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, Poschenrieder F, Fellner C, Riegger GA, Pfeifer M, Arzt M. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012; 40(5): 1173-1179.
5. Buchner S, Satzl A, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, Hamer OW, Poschenrieder F, Fellner C, Zeman F, Riegger GA, Pfeifer M, Arzt M. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014; 35(3): 192-199.
6. Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, St John Sutton M, Rouleau JL, Lamas GA, Plappert T, Rouleau JR, Moye LA, Lewis SJ, Braunwald E, Solomon SD, Investigators S. Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(9): 1450-1455.

7. Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, Iwamori K, Houshaku H, Yanagisawa A, Ishikawa K. Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiocardigraphy in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85(8): 939-944.
8. Mogelvang J, Stubgaard M, Thomsen C, Henriksen O. Evaluation of right ventricular volumes measured by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1988; 9(5): 529-533.
9. Tandri H, Daya SK, Nasir K, Bomma C, Lima JA, Calkins H, Bluemke DA. Normal reference values for the adult right ventricle by magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 98(12): 1660-1664.
10. Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR, Firmin DN, Hounsfield GN, Watanabe M, Bland C, Fox K, Poole-Wilson PA, Rees RS, et al. Dimensional accuracy of magnetic resonance in studies of the heart. *Lancet* 1985; 1(8442): 1360-1362.
11. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, Cassidy MM, Higgins CB. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. *Radiology* 1987; 163(3): 697-702.
12. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith GS, Klein HU, Pennell DJ. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147(2): 218-223.
13. Buchner S, Eglseer M, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O, Stroszczynski C, Hamer OW, Fellner C, Zeman F, Pfeifer M, Arzt M. Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. *Eur Respir J* 2014. Oct 30. pii: erj00570-2014. [Epub ahead of print]

14. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22(5): 667-689.
15. Nijveldt R, Germans T, McCann GP, Beek AM, van Rossum AC. Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3D volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol* 2008; 18(11): 2399-2405.
16. Magalang UJ, Richards K, McCarthy B, Fathala A, Khan M, Parinandi N, Raman SV. Continuous positive airway pressure therapy reduces right ventricular volume in patients with obstructive sleep apnea: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(2): 110-114.
17. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick ID, Sharma S, Jassal DS. Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141(3): 674-681.
18. Pfisterer M, Emmenegger H, Soler M, Burkart F. Prognostic significance of right ventricular ejection fraction for persistent complex ventricular arrhythmias and/or sudden cardiac death after first myocardial infarction: relation to infarct location, size and left ventricular function. *Eur Heart J* 1986; 7(4): 289-298.
19. Gadsboll N, Hoilund-Carlsen PF, Madsen EB, Marving J, Pedersen A, Lonborg-Jensen H, Dige-Petersen H, Jensen BH. Right and left ventricular ejection fractions: relation to one-year prognosis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; 8(11): 1201-1209.

20. Pfisterer M, Emmenegger H, Muller-Brand J, Burkart F. Prevalence and extent of right ventricular dysfunction after myocardial infarction--relation to location and extent of infarction and left ventricular function. *Int J Cardiol* 1990; 28(3): 325-332.
21. Kaviraj B, Bai SC, Su L, Zheng XO, Huang R, Li TP, Xu DL. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum C-reactive protein level, left atrial size and premature atrial contraction. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31(2): 197-200.
22. Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos L, Vieira ML, Rollim B, Fujita L, Tufik S, Poyares D. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2009; 95(22): 1872-1878.
23. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27(9): 1106-1113.
24. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55(11): 934-939.
25. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7(4): 786-805.
26. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5 Pt 1): 1518-1526.
27. Lattimore JD, Wilcox I, Adams MR, Kilian JG, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to enhanced pulmonary vascular nitric oxide release. *Int J Cardiol* 2008; 126(2): 229-233.

28. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, Kosmas E, Podaras S, Jordanoglou JB. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68(6): 566-572.
29. Atwood CW, Jr., McCrory D, Garcia JG, Abman SH, Ahearn GS. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl): 72S-77S.
30. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338(8781): 1480-1484.
31. Marmor A, Geltman EM, Biello DR, Sobel BE, Siegel BA, Roberts R. Functional response of the right ventricle to myocardial infarction: dependence of the site of left ventricular infarction. *Circulation* 1981; 64(5): 1005-1011.

2. Wissenschaftliche Originalarbeit

**„Sleep-disordered breathing and enlargement of the right heart
after myocardial infarction“**



Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction

Stefan Buchner^{1,5}, Michael Eglseer^{1,5}, Kurt Debl¹, Andrea Hetzenecker¹, Andreas Luchner¹, Oliver Husser¹, Christian Stroszczyński², Okka W. Hamer², Claudia Fellner², Florian Zeman³, Michael Pfeifer^{1,4} and Michael Arzt¹

Affiliations:

¹Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany.

²Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany.

³Zentrum für klinische Studien, Biostatistics, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany.

⁴Zentrum für Pneumologie, Klinik Donaustauf, Donaustauf, Germany.

⁵Both authors contributed equally.

Correspondence:

Stefan Buchner, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany.
E-mail: stefan.buchner@ukr.de

ABSTRACT Structural and functional integrity of the right heart is important in the prognosis after acute myocardial infarction (AMI). The objective of this study was to assess the impact of sleep disordered breathing (SDB) on structure and function of the right heart early after AMI.

54 patients underwent cardiovascular magnetic resonance 3–5 days and 12 weeks after AMI, and were stratified according to the presence of SDB, defined as an apnoea–hypopnoea index of ≥ 15 events·h⁻¹.

12 weeks after AMI, end-diastolic volume of the right ventricle had increased significantly in patients with SDB ($n=27$) versus those without ($n=25$) (mean \pm SD $14 \pm 23\%$ versus $0 \pm 17\%$, $p=0.020$). Multivariable linear regression analysis accounting for age, sex, body mass index, smoking, left ventricular mass and left ventricular end-systolic volume showed that the apnoea–hypopnoea index was significantly associated with right ventricular end-diastolic volume (B-coefficient 0.315 (95% CI 0.013–0.617); $p=0.041$). From baseline to 12 weeks, right atrial diastolic area increased more in patients with SDB (2.9 ± 3.7 cm² versus 1.0 ± 2.4 cm², $p=0.038$; when adjusted for left ventricular end systolic volume, $p=0.166$).

SDB diagnosed shortly after AMI predicts an increase of right ventricular end-diastolic volume and possibly right atrial area within the following 12 weeks. Thus, SDB may contribute to enlargement of the right heart after AMI.



@ERSpublications

Sleep disordered breathing may predispose to enlargement of the right heart after acute myocardial infarction <http://ow.ly/Cc6vv>

This article has supplementary material available from erj.ersjournals.com

Received: March 25 2014 | Accepted after revision: Sept 05 2014

Support statement: The study was funded by ResMed (Martinsried, Germany), Philips Home Healthcare Solutions (Murrysville, PA, USA) and the Faculty of Medicine of the University of Regensburg (Regensburg, Germany).

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at erj.ersjournals.com

Copyright ©ERS 2014

Introduction

Right ventricular (RV) dysfunction occurs in approximately 20% of patients with acute myocardial infarction (AMI) and impaired left ventricular (LV) systolic function [1]. Structural and functional integrity of the right heart is important in the prognosis after AMI [1, 2]. Long-term survival is significantly lower in patients with persistent RV dysfunction 3 months after AMI, and RV dysfunction is associated with a higher end-diastolic dimension of the right ventricle [2]. Furthermore, RV systolic dysfunction is an independent predictor of the development of heart failure and mortality after AMI [1].

Sleep disordered breathing (SDB) is present in 43–66% of patients with AMI [3–6]. AMI patients with SDB are exposed to repetitive hypoxia, increased heart rate and increased cardiac afterload [7]. In addition, coronary blood flow is uncoupled from cardiac workload in patients with SDB and related endothelial dysfunction [8]. Through these mechanisms, SDB contributes to reduced myocardial salvage, increased infarct size and impaired recovery of LV function in the early phase after AMI [3, 9]. Furthermore, SDB can specifically affect the right heart *via* hypoxia-induced increases in pulmonary artery pressure [10–12]. Reduced nitric oxide-mediated vasodilation of the pulmonary vessels may contribute to increased pulmonary artery pressure in patients with SDB [13].

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) has been used to assess the influence of SDB on the right ventricle of patients who do not have overt cardiac disease. Two recent uncontrolled trials using CMR concluded that continuous positive airway pressure treatment in otherwise healthy patients with moderate-to-severe SDB significantly reduced RV volume [14, 15], implying that SDB exerts adverse effects on the right ventricle, even in the absence of other cardiovascular comorbidities.

However, the influence of SDB on RV function has not yet been studied in AMI patients. Therefore, the aim of this study was to evaluate whether the presence of SDB in patients with AMI influences the structure and function of the right heart, as assessed by CMR.

Methods

Patients

Inclusion criteria were as follows: patients aged 18–80 years with a first-time AMI (ST elevation on ECG or complete occlusion of the coronary artery in non-ST elevation myocardial infarction) and percutaneous coronary intervention (PCI) who were treated at the University Hospital Regensburg (Regensburg, Germany) within 24 h of symptom onset. Exclusion criteria were as follows: previous myocardial infarction or previous myocardial revascularisation (PCI or surgical); indication for surgical myocardial revascularisation; cardiogenic shock; implanted cardiac device or other contraindications for CMR; known treated SDB; lung disease; other severe diseases (*e.g.* stroke); and unfeasible follow-up (*e.g.* length of distance to place of residence, language, *etc.*).

Study design

This prospective observational study was performed at the Universitätsklinikum Regensburg (Regensburg, Germany). The study protocol was reviewed and approved by the local institutional ethics committee. The study was performed according to the Helsinki Declaration of Good Clinical Practice. Written informed consent was obtained from all patients prior to enrolment. Eligible patients underwent an overnight in-laboratory sleep study (polysomnography) 3–5 days after PCI. CMR studies were performed 3–5 days and 12 weeks after PCI. Clinical management and medication was at the discretion of the responsible physician according to current practice and guidelines.

Patients were stratified into those with SDB (SDB group) (apnoea–hypopnoea index (AHI) of ≥ 15 events·h⁻¹) and those without SDB (no SDB group) (AHI < 15 events·h⁻¹). An AHI of ≥ 15 events·h⁻¹ indicated at least a moderate degree of SDB [16]. None of the included patients was treated with positive airway pressure therapy within the first 12 weeks of AMI. In a subanalysis, the SDB group was stratified into patients with predominantly central apnoeas and hypopnoeas (central sleep apnoea (CSA)) and those with obstructive sleep apnoea (OSA). Another subgroup analysis was performed that only included patients with RV involvement in myocardial infarction determined by analysis of late-enhancement CMR images.

Polysomnography

Polysomnography was performed in all subjects using standard polysomnographic techniques (Alice System; Respirationics, Pittsburgh, PA, USA) [6]. The sleep lab is located on the cardiology ward of the hospital to which participants were admitted with AMI. The median times to baseline and follow-up polysomnography after AMI were 3 days and 12 weeks, respectively. Respiratory efforts were measured with the use of respiratory inductance plethysmography, and airflow was measured using a nasal pressure cannula. Sleep stages, arousals, and apnoeas and hypopnoeas were determined according to the criteria of

the American Academy of Sleep Medicine [17] by one experienced sleep technician blinded to the clinical data. Apnoea was defined as a cessation of inspiratory airflow for ≥ 10 s. Hypopnea definition A was used ($\geq 30\%$ airflow reduction and $\geq 4\%$ desaturation) [17]. AHI was defined as the number of apnoeas and hypopnoeas per hour of sleep.

CMR acquisition protocol

CMR studies were performed using a clinical 1.5-Tesla scanner (Avanto; Siemens Healthcare Sector, Erlangen, Germany) with a 32-channel phased-array receiver coil. Examination of ventricular function was performed using acquisition of steady-state free precession cine images in standard short axis planes (slice thickness 8 mm, inter-slice gap 2 mm, repetition time 60.06 s, echo time 1.16 s, flip angle 60° , field of view 300×300 mm, matrix size 134×192 pixels, readout pixel bandwidth 930 Hz per pixel). Delayed enhancement images were obtained using a segmented inversion recovery steady-state free precession technique (slice thickness 8.0 mm, inter-slice gap 2 mm, repetition time 1 RR interval, echo time 1.48 ms, flip angle 60° , field of view 360×360 mm, matrix size 128×256) and acquired 10–15 min after injection of gadolinium.

CMR image analysis

Evaluation of RV volume and RV ejection fraction (RVEF) was performed in the serial short axis slices using commercially available software (Syngo Argus, version B15; Siemens Healthcare Sector). In order to determine the volume of the right ventricle, endocardial contours of the right ventricle were traced manually for each short axis slice, from the most basal slice at the level of the cardiac valves to the most apical slice. These tracings were performed both at the end-diastolic and the end-systolic phases of the ventricular contraction.

RV tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was determined in the four-chamber view by tracing the point of insertion of the tricuspid valve onto the free wall of the right ventricle at end-diastole and end-systole of the right ventricle. Both insertion points were then transferred to a single four-chamber view in order to calculate the distance of these two points in respect to each other in centimetres. TAPSE can be interpreted as a semi-quantitative evaluation of RVEF overall [18]. RV infarct size was assessed manually using planimetry on short-axis slices, delineating hyper-enhanced areas.

The four-chamber view was also used to assess the area of the right and left atria. At the end of the diastolic and systolic phase of the atrial contraction, the free-walls, the atrial septum and the tricuspid or mitral valve were traced manually in order to determine the area of the atria. The adequate four-chamber view was chosen based on the following criteria: 1) all boundaries of the atria were represented; and 2) the atrial and ventricular septum were clearly depicted in their full extent on the selected slice. The diastolic and systolic area of the right and left atria were then used to determine the right atrial fractional area change and the left atrial fractional area change. Fractional area change represents the change in area during the contraction of the atria as a percentage.

Statistical analysis

Data are expressed as mean \pm SD, unless otherwise indicated. Differences between groups were assessed using two-sided t-tests for continuous variables and Chi-squared tests for nominal variables. If the expected counts were <5 , the Fisher's exact test was used.

Simple linear regression models were performed to assess the impact of baseline AHI on RV volume and the right atrial area. To control for potential confounders, such as age, sex, body mass index (BMI), smoking, LV mass and LV end-systolic volume (LVESV), additional multivariable linear regression models were calculated [19].

ANCOVA was used to compare changes in variables over time between the two patient groups. p-values for between-group differences were adjusted for LVESV using linear regression analysis. All reported p-values are two-sided, and a p-value of 0.05 was considered the threshold for statistical significance. Data entry and calculations were made using SPSS 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Patient characteristics

A total of 252 consecutive patients with first-time AMI who received PCI were evaluated for eligibility to be included in this study. 74 patients fulfilled the inclusion criteria and the exclusion criteria and were able to give written informed consent. 20 patients had to be excluded from the analysis due to withdrawal of consent for CMR or polysomnography, or because of an inability to analyse RV function. 54 patients were

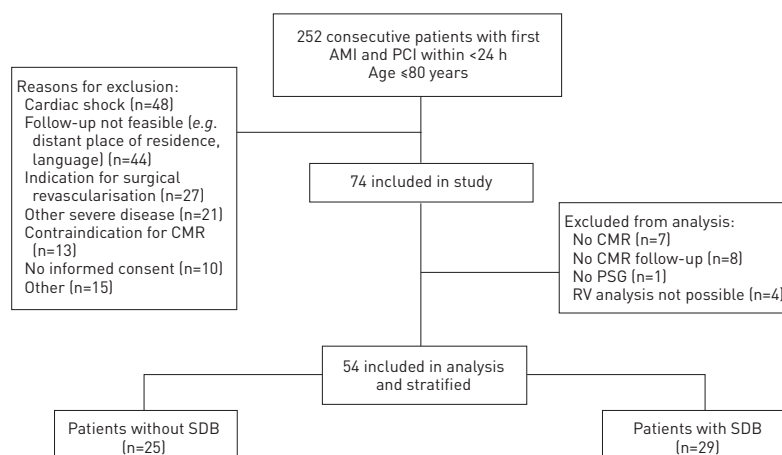


FIGURE 1 Flow of patients through the study. AMI: acute myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; CMR: cardiac magnetic resonance; SDB: sleep disordered breathing; PSG: polysomnography.

included in the final analysis and were stratified on the basis of the presence or absence of SDB on polysomnography (SDB group $n=29$; no SDB group $n=25$) (fig. 1).

BMI was significantly higher in the SDB group compared with the no SDB group (table 1). There were no significant differences between the two patient groups with respect to age, sex and pre-existing cardiovascular risk factors, such as hypertension, diabetes and hypercholesterolaemia; the proportion of smokers was higher in the no SDB group (table 1).

The majority of AMIs were ST-elevation myocardial infarctions, and the proportion of left anterior descending (LAD) and non-LAD infarctions was similar in the two groups. Thrombolysis in myocardial infarction flow before and after PCI, Killip classification, heart rate, and systolic and diastolic blood pressure were similar in the SDB and no SDB groups.

LVESV was significantly greater and LV ejection fraction tended to be lower in the SDB compared with the no SDB group (table S1 of the online supplementary material). All patients received similar medication for the management of AMI (table 1).

The prevalence of SDB (an AHI of ≥ 15 events·h⁻¹) was 54% at baseline and decreased to 40% after 12 weeks ($p=0.63$). Patients with SDB had severe disease (table 2), with 48% having predominantly central apnoeas and hypopnoeas. In the SDB group, AHI and central AHI decreased significantly from medians of 30 to 18 events·h⁻¹ ($p=0.003$) and from 8 to 6 events·h⁻¹ ($p=0.005$), respectively. Minimum oxygen saturation was lower in the SDB group *versus* the no SDB group. Both the SDB and no SDB groups showed similarly impaired sleep efficiency <5 days after AMI, while the proportion of rapid eye movement sleep was reduced to a significantly greater extent in the SDB group (table 2).

There were no significant changes in BMI in both groups between baseline and 12-week follow-up.

Left atrial parameters

Left atrial systolic area (LA-SA) was significantly larger in patients from the SDB group compared with the no-SDB group both at baseline (18.2 ± 5.3 cm² *versus* 15.0 ± 3.7 cm², $p=0.017$) and after 12 weeks (17.2 ± 4.8 cm² *versus* 14.2 ± 4.2 cm², $p=0.022$). After accounting for LVESV, the LA-SA at baseline and after 12 weeks was not significantly different between groups ($p=0.194$ and $p=0.155$, respectively). The left atrial diastolic area at baseline (25.8 ± 5.9 cm² *versus* 23.2 ± 5.4 cm², $p=0.107$) and after 12 weeks (25.7 ± 4.9 cm² *versus* 23.1 ± 4.8 cm²; $p=0.059$) did not differ significantly between patient groups. Furthermore, the left atrial fractional area change was lower in the SDB group compared with the no SDB group at baseline and at 12 weeks ($29.8 \pm 9.5\%$ *versus* $35.1 \pm 7.2\%$, $p=0.030$, and $33.3 \pm 10.9\%$ *versus* $39.2 \pm 9.1\%$, $p=0.043$, respectively).

TABLE 1 Baseline patient characteristics

	SDB	No SDB	p-value
Subjects n	29	25	
Age years	55 ± 10	53 ± 10	0.563
BMI kg·m⁻²	30 ± 4	27 ± 3	0.002
Male	26 (90)	19 (76)	0.179
Hypertension	16 (55)	15 (60)	0.721
Diabetes mellitus	5 (17)	3 (12)	0.589
Hypercholesterolaemia	9 (31)	10 (40)	0.492
Smoking	19 (66)	22 (88)	0.054
STEMI	24 (83)	20 (80)	0.856
Target of primary coronary occlusion			0.363
LAD	14 (48)	9 (36)	
Non-LAD	15 (52)	16 (64)	
Grade 0 TIMI flow before PCI	25 (86)	19 (76)	0.340
Grade 3 TIMI flow after PCI	27 (93)	24 (96)	0.643
Killip classification			0.715
Class I	22 (76)	20 (80)	
Class II	7 (24)	5 (20)	
Heart rate beats·min⁻¹	76 ± 17	71 ± 17	0.300
Systolic blood pressure mmHg	130 ± 20	129 ± 23	0.875
Diastolic blood pressure mmHg	78 ± 12	80 ± 13	0.580
LVEF after PCI %	45 ± 9	49 ± 8	0.057
LVESV after PCI mL	97 ± 31	77 ± 22	0.010
Peak CK U·L⁻¹	2023 ± 1243	1475 ± 1271	0.123
Medication after PCI			
Aspirin	29 (100)	25 (100)	1.0
ADP receptor inhibitors	29 (100)	25 (100)	1.0
β-blockers	27 (93)	25 (100)	0.181
ACE inhibitor/ARB	29 (100)	25 (100)	1.0
Statins	27 (93)	25 (100)	0.181
Medication at 12 weeks			
Aspirin	26 (90)	24 (96)	0.384
ADP receptor inhibitors	22 (76)	22 (88)	0.261
β-blockers	25 (86)	22 (88)	0.848
ACE inhibitor/ARB	27 (93)	21 (84)	0.297
Statins	27 (93)	24 (96)	0.651

Data are presented as mean ± SD or n (%), unless otherwise stated. SDB: sleep disordered breathing; BMI: body mass index; STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction; LAD: left anterior descending; TIMI: thrombolysis in myocardial infarction; PCI: percutaneous coronary intervention; LVEF: left ventricular ejection fraction; LVESV: left ventricular end-systolic volume; CK: creatinine kinase; ADP: adenosine diphosphate; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker.

RV parameters

At baseline, RV end-diastolic volume (RVEDV) and RV end-systolic volume (RVESV) were similar in both groups (table 3). RVEDV increased significantly in the SDB group over 12 weeks, while it remained unchanged in the no SDB group (table 3 and fig. 2). The increase in RVEDV from baseline to 12 weeks was significantly greater in the SDB compared with the no SDB group (table 3). This effect persisted after accounting for LVESV or body surface area (table 3). There was no significant change in RVESV in either group (table 3). RVEF and TAPSE were similar in the SDB and no SDB groups at baseline and after 12 weeks, and changes from baseline to 12 weeks did not differ significantly between groups (table 3). The change in RVEDV and RVEDV index from baseline to 12 weeks was similar in patients with OSA and CSA (table 4).

The analysis was repeated in a subset of patients with RV involvement of myocardial infarction (n=24, 44% of the study population), of whom 54% had SDB (n=13) and 46% had no SDB (n=11). As with the primary analysis, RVEDV and RVESV were similar in the SDB group and the no SDB group (124 ± 37 mL versus 137 ± 32 mL, p=0.379, and 52 ± 23 mL versus 55 ± 19 mL, p=0.668, respectively). In patients with SDB, RVEDV increased significantly from baseline to 12 weeks (an increase of 14 ± 20 mL, p=0.029); there was no significant change in the no SDB group (-3 ± 20 mL, p=0.640). In addition, there was no significant difference in the infarct size of the right ventricle between the no SDB group and the SDB group (6.7 ± 1.7 mL versus 5.8 ± 2.2 mL, p=0.301).

TABLE 2 Sleep characteristics

	SDB	No SDB	p-value
Subjects n	29	25	
AHI events·h⁻¹	30 [21–40]	5 [3–7]	<0.001
Central AHI events·h⁻¹	8 [5–22]	1 [0–3]	0.001
Oxygen desaturation index events·h⁻¹	21 [12–31]	4 [2–6]	<0.001
Minimum oxygen saturation %	83 ± 7	87 ± 4	0.010
Sleep efficiency %	72 ± 13	70 ± 16	0.605
N3 %	14 ± 8	17 ± 8	0.137
REM sleep %	14 ± 6	18 ± 8	0.047

Data are presented as median (interquartile range) or mean ± SD, unless otherwise stated. SDB: sleep disordered breathing; AHI: apnoea-hypopnoea index; N3: slow wave sleep; REM: rapid eye movement.

Right atrial parameters

Right atrial diastolic area (RA-DA) increased in both patient groups during the 12 weeks following AMI (fig. 3). The change in RA-DA from baseline to 12 weeks was similar in patients with OSA and CSA (table 4). The increase in RA-DA was significantly larger in the SDB group compared with the no SDB group (table 5 and fig. 3). This difference was attenuated after accounting for LVESV ($p=0.166$). There was

TABLE 3 Changes in right ventricular morphological and functional parameters

	SDB	No SDB	p-value
Subjects n	29	25	
RVEDV mL			
Baseline	129 ± 28	132 ± 28	0.716
12 weeks	143 ± 29	132 ± 31	0.200
Δ	14 ± 23	0 ± 17	0.020
p-value [#]	0.003	0.954	
RVEDV index mL·m⁻²			
Baseline	62 ± 13	68 ± 13	0.099
12 weeks	69 ± 14	68 ± 13	0.777
Δ	7 ± 11	0 ± 9	0.016
p-value [#]	0.004	0.861	
RVESV mL			
Baseline	56 ± 21	53 ± 16	0.648
12 weeks	58 ± 21	51 ± 15	0.162
Δ	3 ± 14	-2 ± 11	0.179
p-value [#]	0.276	0.411	
RVESV index mL·m⁻²			
Baseline	27 ± 10	28 ± 8	0.747
12 weeks	28 ± 10	27 ± 7	0.493
Δ	1 ± 7	-1 ± 6	0.163
p-value [#]	0.280	0.367	
RVEF %			
Baseline	58 ± 10	60 ± 8	0.466
12 weeks	59 ± 9	61 ± 8	0.520
Δ	2 ± 5	1 ± 5	0.766
p-value [#]	0.081	0.248	
TAPSE cm			
Baseline	2.1 ± 0.5	2.2 ± 0.4	0.234
12 weeks	2.2 ± 0.3	2.2 ± 0.4	0.878
Δ	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.4	0.150
p-value [#]	0.040	0.992	

Data are presented as mean ± SD, unless otherwise stated. SDB: sleep disordered breathing; RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVESV: right ventricular end-systolic volume; RVEF: right ventricular ejection fraction; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. [#]: baseline versus 12 weeks.

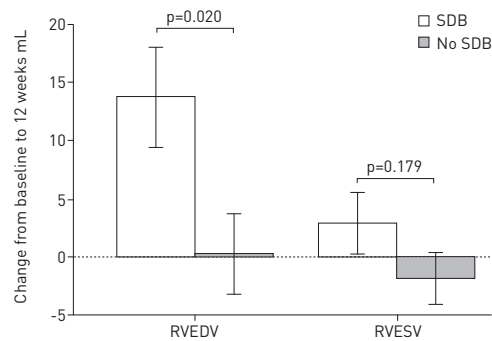


FIGURE 2 Change in right ventricular volumes. Data are presented as mean \pm SE. SDB: sleep disordered breathing; RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVESV: right ventricular end-systolic volume.

no significant difference between groups in changes in right atrial systolic area (RA-SA) or right atrial fractional area.

Linear regression models

In the unadjusted linear regression analysis, AHI was significantly associated with RVEDV and RA-SA, but not RVESV and RA-DA (table 6). In the fully adjusted multivariable linear regression analysis, accounting for age, sex, smoking, BMI, LVESV and LV mass, AHI was still significantly associated with RVEDV ($p=0.041$). AHI was not significantly associated with RVESV, RA-DA and RA-SA in the fully adjusted model.

Discussion

The current study provides novel insights into right heart remodelling in patients with SDB early after AMI. The results show that patients with AMI and SDB had a greater increase in RVEDV within the 12 weeks following AMI compared with those without SDB. In addition, RA-DA increased to a significantly greater extent in AMI patients with SDB *versus* patients without SDB over the 12-week follow-up period. Measures of RV function were similar and did not change over 12-week follow-up in AMI patients with or without SDB. OSA and CSA are associated with similar changes of RV and atrial morphological parameters in the early phase after AMI.

The finding that RVEDV increases in AMI patients with SDB is supported by two recent interventional studies, both of which also used CMR to assess RV remodelling in patients with SDB and non-cardiac disease [14, 15]. These studies showed that treatment of SDB with continuous positive airway pressure decreased RV volume, suggesting that SDB has a negative influence on the right ventricle even in the absence of other cardiovascular conditions. The magnitude of the decrease in RVEDV index after treatment of SDB in these interventional studies ($10 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$ in [14] and $8 \text{ mL}\cdot\text{m}^{-2}$ in [15]) was comparable to the

TABLE 4 Changes in right ventricular and atrial morphological parameters in obstructive sleep apnoea (OSA) and central sleep apnoea (CSA)

	OSA	CSA	p-value
Subjects n	15	14	
RVEDV mL	17 ± 22	11 ± 3.6	0.492
RVEDV index $\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}$	8 ± 11	5 ± 12	0.561
RVESV mL	4 ± 14	1 ± 15	0.583
RVESV index $\text{mL}\cdot\text{m}^{-2}$	2 ± 3.6	1 ± 8	0.634
RA-DA cm^2	3.1 ± 3.0	2.7 ± 4.6	0.807
RA-SA cm^2	1.7 ± 2.2	2.3 ± 3.7	0.572

Data are presented as mean \pm SD, unless otherwise stated. RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVESV: right ventricular end-systolic volume; RA-DA: right atrial diastolic area; RA-SA: right atrial systolic area.

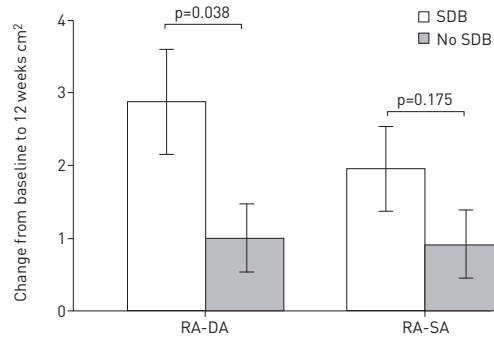


FIGURE 3 Change in right atrial area. Data are presented as mean \pm SE. SDB: sleep disordered breathing; RA-DA: right atrial diastolic area; RA-SA: right atrial systolic area.

increase in RVEDV index seen in patients with SDB after AMI in the present study ($7 \text{ mL} \cdot \text{m}^{-2}$). To our knowledge, this is the first study showing changes in the right ventricle after AMI in patients with SDB.

The question arises as to whether changes in RV volume are directly caused by SDB or by another factor, such as LV function. However, the increase of RVEDV from baseline to 12 weeks remained significantly greater in AMI patients with SDB *versus* patients without SDB after accounting for LVESV, a marker of LV function. This is reinforced by the fact that, in accordance with previous studies [20, 21], ZORNOFF *et al.* [1] also concluded that RV dysfunction is largely independent of LV function. In addition, the significant association of AHI and RVEDV was robust after accounting for age, sex, smoking, BMI, LVESV and LV mass. Furthermore, because previous studies have suggested that RV dysfunction might be more susceptible to the influence of the location and magnitude of myocardial infarction than to the extent of LV dysfunction [1, 22], we conducted an analysis based on myocardial infarct location in both patient groups. This showed that RV involvement was seen in both the SDB and the no SDB groups across a range of infarct locations. Secondly, we conducted a subanalysis of patients with proven RV involvement on CMR, which showed similar results to the main analysis of all patients. There was also no significant difference in terms of the target of primary coronary occlusion between both groups. In summary, this suggests that enlargement of the right ventricle after AMI in SDB patients is independent of LV function, RV involvement

TABLE 5 Changes in right atrial morphological and functional parameters

	SDB	No SDB	p-value
Subjects n	27	25	
RA-DA cm²			
Baseline	25.3 \pm 4.1	25.5 \pm 3.6	0.877
12 weeks	28.1 \pm 4.4	26.5 \pm 4.1	0.194
Δ	2.9 \pm 3.7	1.0 \pm 2.4	0.038
p-value [#]	0.001	0.048	
RA-SA cm²			
Baseline	18.3 \pm 3.6	17.6 \pm 2.7	0.437
12 weeks	20.0 \pm 4.1	18.5 \pm 3.0	0.160
Δ	2.0 \pm 3.0	0.9 \pm 2.4	0.175
p-value [#]	0.002	0.063	
RA-FAC %			
Baseline	27.4 \pm 10.7	30.7 \pm 7.9	0.214
12 weeks	29.1 \pm 8.4	30.0 \pm 6.0	0.657
Δ	0.8 \pm 11.8	-0.8 \pm 8.1	0.577
p-value [#]	0.721	0.641	

Data are presented as mean \pm SD, unless otherwise stated. SDB: sleep disordered breathing; RA-DA: right atrial diastolic area; RA-SA: right atrial systolic area; RA-FAC: right atrial fractional area change. [#]: baseline *versus* 12 weeks.

TABLE 6 The relationship between apnoea-hypopnoea index (AHI) and the change in right ventricular volumes and right atrial areas: linear regression models

Variables		Unadjusted		Adjusted [#]	
Dependent	Independent	B-coefficient [95% CI]	p-value	B-coefficient [95% CI]	p-value
RVEDV	AHI	0.324 [0.035–0.612]	0.028	0.315 [0.013–0.617]	0.041
RVESV	AHI	0.114 [–0.063–0.292]	0.202	0.123 [–0.067–0.313]	0.200
RA-DA	AHI	0.041 [–0.005–0.087]	0.082	–0.006 [–0.054–0.041]	0.790
RA-SA	AHI	0.038 [0.000–0.077]	0.049	0.017 [–0.023–0.054]	0.398

RVEDV: right ventricular end-diastolic volume; RVESV: right ventricular end-systolic volume; RA-DA: right atrial diastolic area; RA-SA: right atrial systolic area. [#]: adjusted for age, sex, body mass index, smoking, left ventricular end-systolic volume and left ventricular mass.

in AMI and differing sites of primary coronary artery occlusion. The results of this study cannot definitely prove that SDB is the only cause of an increase in RV volume. However, taking into account data from previous interventional studies [14, 15], our data provide good evidence to support the conclusion that SDB contributes to the observed effects.

In a similar manner to the changes in RVEDV, there was a significantly greater increase in RA-DA in AMI patients with SDB compared to those without SDB. This finding expands on the results of previous studies and has not been assessed previously.

RVEF, as a measure of RV contractility, was similar in those with and without SDB and remained unchanged in both groups over the follow-up period. This is in line with previous research showing no significant changes in RVEF after 12 weeks [14], or 6 and 12 months [15], of continuous positive airway pressure therapy in patients with SDB and without known heart disease.

LA-SA was significantly increased in AMI patients with SDB, while left atrial fractional area change was impaired in this group, suggesting that contractility of the left atrium is lower in patients with SDB *versus* patients without SDB. Such data complement previous studies showing an increased left atrial area in patients with SDB and without known cardiac disease [23, 24].

There are a number of pathogenic mechanisms that might explain the results observed in this study. Patients with SDB are exposed to chronic intermittent hypoxia, leading to pulmonary hypertension due to hypoxic vasoconstriction [10–12, 25] and reduced pulmonary levels of nitric oxide [13], in turn resulting in increased afterload of the right ventricle. Mild levels of pulmonary hypertension have been reported to occur in up to 20% of patients with OSA without pre-existing pulmonary or cardiovascular conditions [26, 27]. Increased preload of the right ventricle is caused by elevated negative intrathoracic pressure occurring during exaggerated inspirational efforts due to obstructive apnoeas; this leads to increased venous return, volume overload and subsequent distension of the right ventricle [28]. While the mechanism of pulmonary hypertension due to intermittent hypoxia in OSA may be extrapolated to some extent to CSA, the mechanism of increased RV preload due to negative intrathoracic pressure swings is a phenomenon of obstructive apnoea. Nevertheless, our data do not support the idea that OSA causes greater RV structural changes than CSA. Furthermore, myocardial infarction may itself cause RV dysfunction. Impaired RV function after AMI is often associated with LV dysfunction, which is common after AMI [29].

LV dysfunction may increase left atrial pressure leading to left atrial enlargement [23]. RV function is highly dependent on afterload, for which left atrial pressure is a widely accepted indicator [1, 30]. This fact is supported by the current results, which show RV enlargement in the presence of increased left atrial area.

The results of this study support the clinically important evidence that SDB may have specific adverse effects in patients in the early stages following AMI, not only on the left heart but also on the right heart. Increased focus on such deleterious changes could help to improve strategies for the prevention of impaired long-term cardiovascular function after AMI.

This study does have some limitations. Both CSA and OSA can be temporarily worsened during the acute phase of AMI [31] and improvement of CSA and OSA in the early stages following AMI is associated with an improvement in cardiac function [6]. The observational study design cannot account for the change of SDB burden overtime in the early stages following AMI and cannot prove causal relationships (between CSA and OSA and RV remodelling, for example). Larger interventional trials are therefore required to test whether the observed effects can be partially reversed with CSA and OSA treatment in AMI patients.

In conclusion, the findings of this study suggest that SDB diagnosed shortly after AMI predicts an enlargement of the right heart within the following 12 weeks, marked by an increase in RV volume, independent of LV function or size of RV infarction in AMI.

Acknowledgements

The authors would like to thank Astrid Brandl-Novak (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany), Astrid Braune (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II), Ruth Luigart (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II) and Katja Ziczinski (Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinikum Regensburg) for excellent assistance. English language editing assistance was provided by Nicola Ryan, an independent medical writer, funded by ResMed Germany.

References

- Zornoff LA, Skali H, Pfeffer MA, *et al.* Right ventricular dysfunction and risk of heart failure and mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1450–1455.
- Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, *et al.* Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiocardiology in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 939–944.
- Nakashima H, Katayama T, Takagi C, *et al.* Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006; 27: 2317–2322.
- Lee CH, Khoo SM, Tai BC, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488–1495.
- Skinner MA, Choudhury MS, Homan SD, *et al.* Accuracy of monitoring for sleep-related breathing disorders in the coronary care unit. *Chest* 2005; 127: 66–71.
- Buchner S, Greimel T, Hetzenacker A, *et al.* Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012; 40: 1173–1179.
- Hetzenacker A, Buchner S, Greimel T, *et al.* Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction. *Chest* 2013; 143: 1294–1301.
- Hamilton GS, Solin P, Walker A. Coronary blood flow becomes uncoupled from myocardial work during obstructive sleep apnea in the presence of endothelial dysfunction. *Sleep* 2008; 31: 809–816.
- Buchner S, Satz A, Debl K, *et al.* Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014; 35: 192–199.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, *et al.* Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106–1113.
- Bady E, Achkar A, Pascal S, *et al.* Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934–939.
- Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, *et al.* The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786–805.
- Lattimore JD, Wilcox I, Adams MR, *et al.* Treatment of obstructive sleep apnoea leads to enhanced pulmonary vascular nitric oxide release. *Int J Cardiol* 2008; 126: 229–233.
- Magalang UJ, Richards K, McCarthy B, *et al.* Continuous positive airway pressure therapy reduces right ventricular volume in patients with obstructive sleep apnea: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 110–114.
- Colish J, Walker JR, Elmayergi N, *et al.* Obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest* 2012; 141: 674–681.
- Sleep-related breathing disorders in adults. Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667–689.
- Iber C, American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- Nijveldt R, Germans T, McCann GP, *et al.* Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3d volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol* 2008; 18: 2399–2405.
- Maldonado G, Greenland S. Simulation study of confounder-selection strategies. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 923–936.
- Pfisterer M, Emmenegger H, Soler M, *et al.* Prognostic significance of right ventricular ejection fraction for persistent complex ventricular arrhythmias and/or sudden cardiac death after first myocardial infarction: relation to infarct location, size and left ventricular function. *Eur Heart J* 1986; 7: 289–298.
- Gadsboll N, Hoiland-Carlson PF, Madsen EB, *et al.* Right and left ventricular ejection fractions: relation to one-year prognosis in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1987; 8: 1201–1209.
- Pfisterer M, Emmenegger H, Muller-Brand J, *et al.* Prevalence and extent of right ventricular dysfunction after myocardial infarction—relation to location and extent of infarction and left ventricular function. *Int J Cardiol* 1990; 28: 325–332.
- Oliveira W, Campos O, Cintra F, *et al.* Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 2009; 95: 1872–1878.
- Kaviraj B, Bai SC, Su L, *et al.* Effect of obstructive sleep apnea syndrome on serum C-reactive protein level, left atrial size and premature atrial contraction. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011; 31: 197–200.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, *et al.* Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1518–1526.
- Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, *et al.* Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68: 566–572.
- Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, *et al.* Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 72S–77S.

- 28 Malone S, Liu PP, Holloway R, *et al.* Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480–1484.
- 29 Marmor A, Geltman EM, Biello DR, *et al.* Functional response of the right ventricle to myocardial infarction: dependence of the site of left ventricular infarction. *Circulation* 1981; 64: 1005–1011.
- 30 Rigolin VH, Robiolio PA, Wilson JS, *et al.* The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 18–28.
- 31 Tsukamoto K, Ohara A. Temporal worsening of sleep-disordered breathing in the acute phase of myocardial infarction. *Circ J* 2006; 70: 1553–1556.

TABLE S1. CHANGES IN LEFT VENTRICULAR MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS

	SDB n=29	No SDB n=25	p-value
LVEDV (mL)			
Baseline	171 ± 39	149 ± 33	0.032
12 weeks	175 ± 44	144 ± 30	0.006
Δ	4 ± 32	-3 ± 22	0.372
p-value baseline versus 12 weeks	0.557	0.459	
LVEDV index (mL/m²)			
Baseline	83 ± 18	77 ± 16	0.251
12 weeks	85 ± 21	74 ± 13	0.042
Δ	2 ± 16	-2 ± 12	0.350
p-value baseline versus 12 weeks	0.575	0.403	
LVESV (mL)			
Baseline	97 ± 31	77 ± 22	0.010
12 weeks	93 ± 35	69 ± 22	0.005
Δ	-4 ± 21	-6 ± 13	0.643
p-value baseline versus 12 weeks	0.308	0.021	
LVESV index (mL/m²)			
Baseline	47 ± 16	40 ± 11	0.067
12 weeks	45 ± 18	36 ± 11	0.025
Δ	-2 ± 11	-3 ± 7	0.573
p-value baseline versus 12 weeks	0.319	0.036	
LVEF (%)			
Baseline	45 ± 9	49 ± 8	0.057
12 weeks	48 ± 12	54 ± 8	0.025
Δ	3 ± 5	5 ± 5	0.198
p-value baseline versus 12 weeks	0.007	< 0.001	

Data are mean ± standard deviation.

Definition of abbreviations: LVEDV = right ventricular end-diastolic volume; LVEF = right ventricular ejection fraction; LVESV = right ventricular end-systolic volume; SDB = sleep-disordered breathing; modified from (9) with permission.

3. Danksagung

Mein Dank gilt allen an dieser Arbeit beteiligten Personen.

Besonders bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Michael Arzt, für die Initiierung dieser Arbeit und die kontinuierliche intensive Betreuung bei der Erstellung der Dissertation.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn PD Dr. Stefan Buchner für Hilfestellungen im fachlichen Bereich sowie die Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation.

Für die Möglichkeit, eine Dissertationsarbeit an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II an der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg verfassen zu dürfen, geht mein herzlicher Dank an den Direktor des Instituts, Herrn Prof. Dr. Lars Maier.

Ohne die Unterstützung meiner Familie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Ihnen möchte ich ganz besonders danken!